

# Аналіз морфології слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності з хронічним вірусним гепатитом С під впливом комбінованої гепатопротекції

Г. О. Хомин, Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Останнім часом у медицині все частіше вивчається вплив інфекційного, гепатобіліарного і гастродуоденогенного факторів на формування і перебіг хронічного панкреатиту (ХП) на тлі хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС), пролікованого етіотропно. Важливим серед інфекційних факторів при ХП є вірусний гепатит С (ВГС), щодо якого доказово доведено здатність до хронізації інфекції. Стан слизової оболонки органів гастродуоденальної зони (ГДЗ) при поєднаному перебігу ХП і ХВГС є важливим для якості життя хворих, а також для оцінювання безпечності проведеного і планованого відновного комплексного лікування таких пацієнтів.

**Мета дослідження:** аналіз динаміки морфологічних змін слизової оболонки ГДЗ пацієнтів із ХП у коморбідності з пролікованим етіотропно ХВГС під впливом протокольного терапевтичного комплексу з додатковим включенням до нього гепатотрофних препаратів.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано дані 55 пацієнтів із ХП у коморбідності із ХВГС після проведеного етіотропного лікування ВГС, які були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами і отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом ХП.

Пацієнтів було розподілено на дві групи: 1-а група – 20 пацієнтів, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом 3 міс; 2-а група – 35 пацієнтів, які отримували ЗПК із додатковим включенням гепатотрофних засобів протягом 3 міс. Усім хворим до і після лікування було проведено морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

**Результати.** У ході дослідження встановлено достовірне покращання морфологічного стану слизової оболонки ГДЗ пацієнтів із поєднанням ХП і ХВГС після курсу лікування із застосуванням гепатопротекторів, а саме: зменшення лімфогістіоцитарної інфільтрації – у 3,97 раза, відновлення структури залоз, які не зазнали повної неметапластичної атрофії – у 5,13 раза, посилення проліферації залозистого епітелію як ознаки морфологічного відновлення епітелію – у 3,9 раза, зменшення ознак дисплазії епітелію – у 10,35 раза, зменшення кількості ерозій слизової оболонки органів ГДЗ – у 2,6 раза.

**Висновки.** Обґрунтовано вищу ефективність і безпечність комплексного лікування з додатковим включенням комбінації гепатотрофних засобів на морфологічний стан слизової оболонки органів гастродуоденальної зони.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, хронічний вірусний гепатит С, гепатотрофні засоби, морфологія слизової оболонки органів гастродуоденальної зони, комплексне відновне лікування.

## Analysis of the morphology of the gastroduodenal zone mucous membrane in chronic pancreatitis in comorbidity with chronic viral hepatitis C under the influence of combined hepatoprotection

H. O. Khomyn, L. S. Babinets, I. M. Halabitska

Recently, in medicine, the influence of infectious, hepatobiliary, gastric and duodenogenic factors for the formation and course of chronic pancreatitis (CP) and chronic hepatitis C virus (CHCV) which was treated etiologically is increasingly being studied. Hepatitis C virus (HCV) is an important infectious factor in CP, for which the ability to chronic course has been proven. The condition of the mucous membrane of the organs in the gastroduodenal zone (GDZ) in the combined course of CP and HCV is important for the patient's quality of life, as well as for assessing the safety of the performed and planned restorative complex treatment of such patients.

**The objective:** to analyze the dynamics of morphological changes of the mucous membrane in the gastrointestinal tract of patients with CP in comorbidity with etiologically treated HCV under the influence of a protocol therapeutic complex with the additional inclusion of hepatotrophic drugs.

**Materials and methods.** We analyzed the data of 55 patients with CP in comorbidity with HCV after etiologic treatment of HCV, who were examined according to generally accepted algorithms and received a generally accepted complex of treatment according to the CP protocol.

The patients were divided into two groups: the 1st group – 20 patients who received a generally accepted complex of treatment according to the protocol (PC) for 3 months; the 2nd group – 35 patients who received treatment according to the PC with the additional inclusion of a hepatotrophic agent for 3 months. In all the patients before and after treatment a morphological study of biopsies of the mucous membrane of the stomach and duodenum was performed.

**Results.** In the course of the study, a significant improvement in the mucous membrane morphology of the GDZ of patients with a combination of CP and HCV was established after a course of treatment with the use of hepatoprotectors, namely: a decrease in lymphohistiocytic infiltration – by 3.97 times, restoration of the gland structure that did not undergo complete non-metaplastic atrophy – by 5.13 times, increased proliferation of the glandular epithelium as a sign of morphological restoration of the epithelium – 3.9 times, decrease in signs of epithelial dysplasia – 10.35 times, decrease in the number of erosions of the mucous membrane of the organs of the gastrointestinal tract – 2.6 times.

**Conclusions.** The higher efficiency and safety of the complex treatment with the additional inclusion of a combination of hepatotrophic agents on the morphological condition of the mucous membrane of the organs of the gastroduodenal zone have been substantiated.

**Keywords:** *chronic pancreatitis, chronic viral hepatitis C, hepatotrophic agents, morphology of the mucous membrane of organs of the gastroduodenal zone, complex restorative treatment.*

Дослідження особливостей клінічного перебігу і нових можливостей лікування та реабілітації поєднання хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є дуже актуальним з огляду поширеності і проблемності, оскільки призводить до формування ускладнень навіть після проведення етіотропного лікування інфекції вірусного гепатиту С. Під час аналізу значущих етіологічних чинників на формування ХП встановлено наступний вплив цих чинників:

- алкогольний – 8,26%,
- гепатобіліарний – 44,50%,
- гастродуоденогенний – 51,37%,
- інфекційний – 56,88%,
- ішемічний – 20,18%,
- алергічний – 8,33%,
- посттравматичний – 16,67%,
- після гострого панкреатиту – 7,80% [1–4].

Більшість пацієнтів мають змішаний генез ХП, тому чинники часто поєднуються [5–7]. Такий стан речей привернув увагу до сумісного впливу інфекційного, гепатобіліарного і гастродуоденогенного факторів [8–11].

Важливим серед інфекційних факторів при ХП є вірусний гепатит С (ВГС), щодо якого доказово доведено здатність до хронізації інфекції. Для вірусу ВГС характерний шлях поширення через кров та її продукти і тривала персистенція в організмі [12–14]. Останніми роками встановлено факт реплікації вірусу ВГС у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження, що зумовило вивчення патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при цих інфекціях [16, 17]. Такий підхід дозволяє розглядати ВГ не тільки як хворобу печінки, але й як системну (генералізовану) інфекцію, що впливає на інші органи, зокрема підшлункову залозу (ПЗ) і органи гастродуоденальної зони (ГДЗ) [18, 19].

Стан слизової оболонки органів ГДЗ при поєднаному перебігу ХП і хронічного ВГС (ХВГС) є мало вивченим, однак надзвичайно актуальним, оскільки є важливим для стану клінічного перебігу, якості життя пацієнтів, а також для оцінювання безпечності проведеного (етіотропного та ін.) і планованого відновного комплексного лікування таких пацієнтів. При поєднанні ХП і ХВГС необхідно проводити програму комплексного лікування патології печінки і ПЗ. У цій програмі протокольні рекомендації повинні бути доповнені гепатотрофною терапією, яка при ХВГС включає два основні напрямки: етіотропну та патогенетичну терапію.

Етіотропна терапія спрямована на пригнічення реплікації збудника захворювання та його елімінацію. Основу патогенетичної терапії складають препарати, що впливають на структуру та функцію гепатоцитів – гепатопротектори. Це фармакотерапевтична група різнорідних лікарських засобів, що застосовуються в клінічній практиці, які, як передбачається, перешкоджають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів, тим самим позитивно впливаючи на функції печінки. Вважається, що гепатопротектори підвищують стійкість печінки до патологічних впливів, посилюють її детоксикаційну функцію шляхом підвищення активності ферментних систем (включаючи цитохром Р450 та інші мікосомальні ферменти), а також сприяють відновленню її функцій за різних ушкоджень.

Дані щодо клінічної ефективності застосування гепатопротекторів за різних станів суперечливі, часто зустрічаються твердження щодо відсутності доказовості при використанні цих засобів. Це стало мотивацією до проведення дослідження із включенням до протокольної терапії коморбідності ХП і ХВГС, пролікованого етіотропно, комбінації гепатотрофних препаратів гепаризину (ГЗ) і метадоксину (МД) [20–25].

**Мета дослідження:** оцінювання динаміки морфологічних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності з пролікованим етіотропно хронічним вірусним гепатитом С під впливом протокольного терапевтичного комплексу з додатковим включенням до нього гепатотрофних препаратів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проаналізовані дані форми 025/о «Медична карта амбулаторного хворого» та форма 003/о «Медична карта стаціонарного хворого» 55 пацієнтів із ХП у коморбідності із ХВГС після проведеного етіотропного лікування ВГС. Усі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами і отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом ХП згідно з наказом МОЗ України № 638 від 2014 р. та ХВГС – за Клінічною настановою МОЗ України, зазначеною на доказах «Вірусний гепатит С» від 2020 р.

Критерієм включення у досліджувану групу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС були хворі на ХП, яким було встановлено ВГС у зв'язку із загостренням або в якості випадкової знахідки. Усі проліковані етіотропно

стандартним методом згідно з рекомендацією Клінічної практики, заснованої на доказах «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 № 1908, на основі рекомендацій ВООЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018) і «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C» (2020).

Незалежно від встановленого генотипу ВГС пацієнти отримали курс лікування софосбувіром у дозі 400 мг і велпатасвіром 100 мг вранці після їди протягом 3 міс (деякі пацієнти отримували замість велпатасвіру даклатасвір у дозі 60 мг також вранці після їди терміном 3 міс). Період після констатованого і пролікованого ВГС до проведення обстеження становив у середньому  $2,35 \pm 0,61$  року.

Критерії виключення: ЦД, гепатити і цирози у фазі загострення, зокрема вірусної етіології, жовчочкам'яна хвороба з наявним калькульозом, гострі і хронічні захворювання життєво важливих органів і систем, онкологічні захворювання, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Серед аналізованих хворих було 55% жінок і 45% чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 29 до 69 років. Середній вік становив  $49,57 \pm 10,89$  року.

За методиками лікування хворих було розподілено на дві групи:

- 1-а група (20 пацієнтів із ХП і ХВГС) – пацієнти отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом 3 міс;
- 2-а група – 35 пацієнтів із ХП і ХВГС приймали ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу гепаризину по 1 капсулі 3 рази на добу після їди протягом 3 міс із додаванням гепаризину по 500 мг (одна таблетка) 2 рази на добу за 15–30 хв до їди протягом 3 міс.

Усім пацієнтам до і після лікування було проведено морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, взятих шляхом ЕФГДС. Матеріал фіксували у 10% нейтрального забуференому формаліні, процесінг тканини здійснювали в гістопроекторі закритого вакуумного типу Logos ONE. Гістологічні зрізи готували на роторному мікромомі Amos AMR-400 товщиною 4–5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном та еозинном. Проводили дослідження та фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа Eclipse Si-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000 при різних збільшеннях  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ .

Оцінювання підготовлених препаратів проводили за міжнародною системою OLGA OLGIM за оцінкою 5 гастробіоптатів (1 – з кута шлунка, 2 – з тіла і 2 – з антрума) з описом основних патоморфологічних змін, оцінених за візуально аналоговою шкалою. Для виявлення Н. рулогі використовували забарвлення альціановим жовтим та толудіновим синім.

Було також запропоновано власну систему оцінки морфологічного стану слизової оболонки ГДЗ. Її проводили за наступними найбільш значущими ознаками Н. рулогі-асоційованого хронічного гастриту (ХГ) і хронічного дуоденіту (ХД), які було встановлено у бі-

оптатах слизової оболонки ГДЗ хворих дослідженого контингенту, оцінених якісно і кількісно:

- 1) лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы слизової оболонки (0 – відсутні ознаки; 1 – дрібновогнищева; 2 – дифузна; 3 – дифузна з формуванням фолікулоподібних структур);
- 2) атрофія залоз слизової оболонки неметапластична і/або метапластична (0 – немає морфологічних ознак атрофії; 1 – легкий ступінь, до 30% змінених залоз; 2 – 30–60% змінених залоз; 3 – понад 60% змінених залоз);
- 3) гостра лейкоцитарна інфільтрація (ознака агресивного гострого гастриту);
- 4) наявність дисплазії епітелію (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених залоз; 2 – дрібновогнищева; 3 – значна);
- 5) вогнищева гіперплазія залоз (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених залоз; 2 – середня кількість; 3 – значна);
- 6) наявність ерозій епітелію слизової оболонки (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених ділянок; 2 – середня кількість; 3 – значна);
- 8) наявність кишкової дисплазії (у випадку наших пацієнтів) [20–22].

Обчислювали середні арифметичні величини (M) із стандартною похибкою середнього (m). Перевірку гіпотез щодо достовірності різниці двох середніх (p) виконували за допомогою t-критерію Стьюдента для показників з нормальним розподілом даних. Непараметричні тести застосовували для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального:

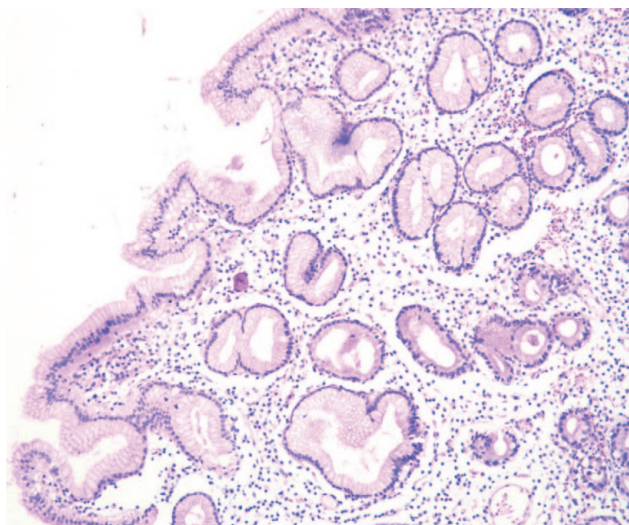
- U-критерій Манна-Уїтні – для порівняння двох незалежних вибірок,
- W-критерій Вілкоксона – для оцінки динамічних змін всередині груп.

Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значущості  $p < 0,05$ .

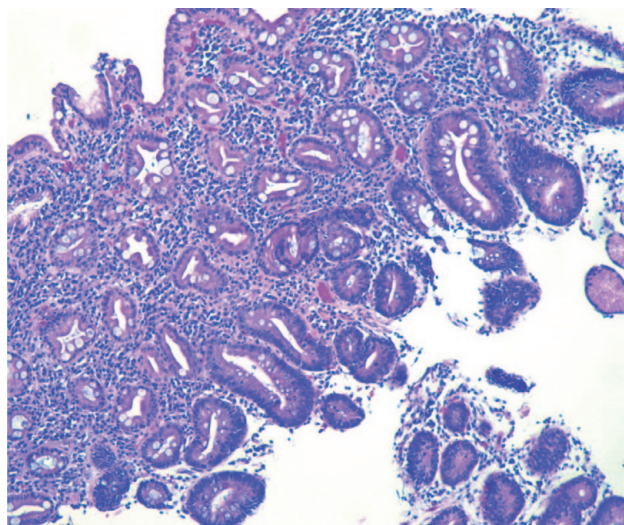
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проаналізовано стан слизової оболонки органів ГДЗ після проведеного лікування у групах порівняння за запропонованими терапевтичними комплексами. При застосуванні засобів ЗПК протягом 1 міс морфологічне дослідження встановило часткове відновлення структури слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Так, у слизовій оболонці антрального типу візуалізується помірне зниження запальної інфільтрації, що супроводжується зниженням кількості лімфогістіоцитів, зменшуються прояви периваскулярного набряку (рис. 1). Просвіти судин мікроциркуляторного русла стромы стають малокровними, зменшується кількість екстравазатів. Щільність запального інфільтрату розцінюється як слабка (1+). Значно зменшується вміст нейтрофільних лейкоцитів, він становить (1+). У цьому випадку цінність системи OLGA полягає у можливості встановити ступінь гастриту через ступінь запалення (ступінь лімфоплазмочитарної інфільтрації) та ступінь активності (ступінь нейтрофільної інфільтрації). Виявлені нами показники свідчать про зменшення/зниження фази загострення.



**Рис. 1.** Слизова оболонка антрального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК. Різко знижена запальна інфільтрація. Помірна атрофія залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200



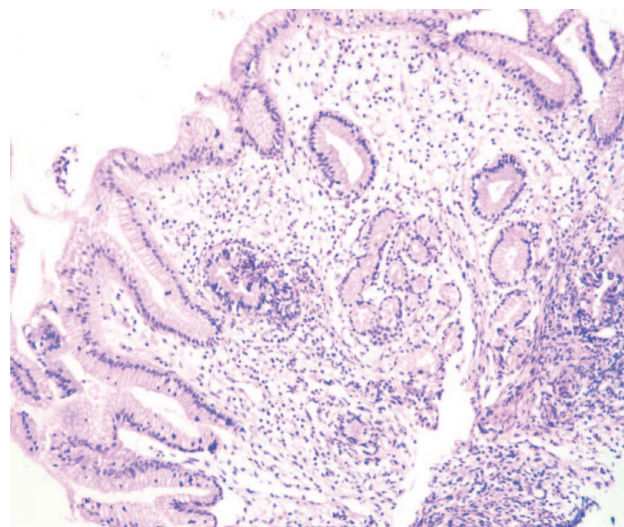
**Рис. 2.** Слизова оболонка антрального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК. Вогнищева слабка дисплазія епітелію залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200

Прояви метаплазії залишаються вираженими та сталими (1+). Структура залоз слизової оболонки мінімально змінювалась за впливу лікувальних середників, тому прояви слабкої дисплазії залишались видимими (1+) (рис. 2). Водночас виражене стоншення міжзалозистої стромы візуально відображало збільшення насичення залозистих структур у СО.

Практично не змінилась структура поверхневого епітелію внаслідок впливу лікувальних засобів ЗПК. Проте зменшення кількості клітин Панета (метаплазія (1+)) свідчить про дієвість застосування корекції і відображається у стадії процесу. Прояви атрофії залишаються сталими (2+), просвіти залоз розширені, епітеліоцити з проявами інтраепітеліальної неоплазії не візуалізуються (0). Зменшення запальної інфільтрації стромы покращує трофіку тканини, особливо в ділянках базальних мембран, що зменшує гіпоксичний вплив на функціонування та регенерацію епітеліоцитів залоз.

Морфологічне дослідження біоптатів ЕГДС слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки до і після лікування у групах порівняння продемонструвало достовірно значущу ефективність запропонованого комплексу лікування з включенням комбінації гепатотрофних засобів ГЗ і МД за впливом на встановлені патологічні ознаки слизової оболонки органів ХП на тлі ХВГС.

Встановлено виражене відновлення структурних компонентів слизової оболонки. Так, у ділянках антрального типу візуалізується виражене зниження запальної інфільтрації, що проявляється як покращенням стану судинної стінки мікроциркуляторного русла, так і різким зменшенням клітинної інфільтрації. Просвіти судин стромы практично не візуалізуються, периваскулярний набряк слабкий або відсутній. Щільність запального інфільтрату розцінюється як слабка (1+) або мінімальна. Значно зменшується вміст нейтрофільних лейкоцитів і становить (1+) або мінімальний. Такі прояви свідчать про мінімальну запальну реакцію.



**Рис. 3.** Фрагмент слизової оболонки шлунка при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК+ГЗ+МД. Метаплазія поверхневого епітелію. Вогнищева атрофія залоз. Епітелій залоз без ознак дисплазії. Незначна запальна інфільтрація стромы. Забарвлення гематоксиліном та еозином × 200

Метаплазія проявляється дещо меншою мірою, проте залишається наявною, про що свідчить помірна кількість келихоподібних клітин (1+). Прояви метаплазії залишаються вираженими та сталими (1+) і спостерігаються у поверхневому епітелії. Розміри залоз слизової оболонки не зменшувались, проте наявність дисплазії (інтраепітеліальної неоплазії) не візуалізувалась (рис. 3).

У слизовій оболонці дна шлунка візуалізувались поодинокі ділянки лімфогістіоцитарної інфільтрації та відсутність лейкоцитарної інфільтрації у стромы та на-

**Порівняльний аналіз динаміки морфологічних параметрів стану слизової оболонки шлунка пацієнтів із ХП+ХВГС під впливом різних лікувальних програм**

| Показник морфології слизової оболонки органів ГДЗ | 1-а група, n=20 ЗПК |                 | 2-а група, n=35 ЗПК+ГЗ+МД |                 |
|---|---------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
|   | До лікування        | Після лікування | До лікування              | Після лікування |
| Лімфогістіоцитарна інфільтрація СО, бали          | 2,15±0,07           | 1,29±0,08*      | 2,31±0,09                 | 0,87±0,06**     |
| Неметапластична атрофія залоз, бали               | 2,15±0,08           | 1,55±0,07*      | 2,21±0,09                 | 1,10±0,06**     |
| Метапластична атрофія залоз, бали                 | 1,17±0,06           | 0,89±0,03*      | 1,20±0,08                 | 0,78±0,02**     |
| Гостра лейкоцитарна інфільтрація, бали            | 2,35±0,10           | 0,58±0,03*      | 2,38±0,12                 | 0,13±0,05**     |
| Дисплазія епітелію СО, бали                       | 1,63±0,08           | 1,27±0,06*      | 1,69±0,02                 | 0,58±0,06**     |
| Ерозії епітелію СО, бали                          | 1,18±0,04           | 0,37±0,03*      | 1,24±0,05                 | 0,15±0,02**     |
| Вогнищева гіперплазія залоз, бали                 | 0,91±0,5            | 0,41±0,04*      | 1,02±0,05                 | 0,12±0,04**     |
| Кишкова метаплазія, бали                          | 2,32±0,08           | 1,61±0,09*      | 2,37±0,10                 | 1,21±0,06**     |
| Загальна кількість наявних патологічних ознак СО  | 6,40±0,08           | 4,50±0,07*      | 6,51±0,09                 | 3,56±0,10**     |

Примітки: \* – достовірність різниць показників після лікування щодо таких до лікування у своїй групі пацієнтів із ХП+ХВГС (p<0,05); \*\* – достовірність різниць показників після лікування у групі ЗПК+ГЗ+МД щодо таких після лікування у групі пацієнтів із ЗПК (p<0,05).

вколо залоз. Такі морфологічні прояви можна розцінювати як щільність запального інфільтрату – слабка або відсутня ((1+), (0)). У поверхневому епітелії візуалізуються ділянки гіперплазії клітин без проявів цитологічної атипії. Просвіти судин дрібного калібру не містять еритроцитів, периваскулярний набряк не спостерігається, що свідчить про відсутність гострого процесу. Ознаки метаплазії поверхнього епітелію залишаються наявними (1+). Відсоток атрофії залоз не змінювався, збережені залози розширені, епітеліоцити без проявів цитологічної атипії (дисплазії). Наявні ділянки посиленої проліферації. Базальні мембрани залоз збережені. Прояви атрофії залишаються сталими (2+).

Було встановлено, що при ХП на тлі ХВГС, пролікованого етіотропно, наявна картина хронічного атрофічного гастриту, що супроводжується метаплазією поверхнього епітелію переважно астрального відділу шлунка у поєднанні з дисплазією (інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня) залозистого епітелію.

Використання засобів ЗПК зменшує прояви запальної інфільтрації як лімфогістіоцитарної, так і лейкоцитарної, що відображається стадією активності процесу. Поєднаний вплив застосування ЗПК із додатковим включенням комбінації ГЗ і МД посилює проліферацію як поверхнього, так і залозистого епітелію СО, а також різко знижує прояви дисплазії епітелію збережених залоз.

Було проведено порівняльний аналіз динаміки морфологічних параметрів стану слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, виражених у балах за запропонованою нами системою оцінки слизової оболонки ГДЗ, що більш детальна, ніж міжнародна система OLGA OLGIM, хоча і цілком відповідна їй.

За даними таблиці, лімфогістіоцитарна інфільтрація слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у групі ЗПК знизилась на 66,7%, а у ЗПКЛ+ГЗ+МД відбулось покращення у 2,66 раза. Кількість неметапластично атрофічно змінених залоз у групі ЗПК знизилась на 38,7%, а у групі ЗПКЛ+ГЗ+МД – зменшилась у 2,0 раза, а метапластично змінених – на 31,5% і 53,8% відповідно.

Додаткове включення до ЗПК комбінації гепатопротекторів привело до більш дієвої ефективності цього комплексу лікування за впливом на гостру лейкоцитарну інфільтрацію – у 18,3 раза щодо такої у групі ЗПК – у 4,1 раза відповідно; за впливом на ерозію слизової оболонки – у 8,3 раза і у 3,2 раза відповідно; за впливом на вогнищеву гіперплазію залоз – у 8,5 раза і у 2,2 раза відповідно (p<0,05).

Ефективність впливу на дисплазію слизової оболонки ЗПК становило 28,3%, у той час як включення комбінації гепатопротекторів привело до зменшення дисплазії слизової оболонки ГДЗ у 2,9 раза, а кількість випадків кишкової дисплазії – у 44,1% і майже у 2,0 раза відповідно.

Отримані дані об'єктивізують клінічно отримані результати щодо ефективності і доцільності використання комбінації гепатотрофних препаратів гепаризину і метадоксину в комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ХП+ХВГС, а також засвідчує безпечність використання цієї комбінації засобів на уражений стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки при досліджуваній коморбідності.

Отже, у ході дослідження було констатовано наступні ознаки покращання морфологічного стану слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки пацієнтів із ХП+ХВГС після курсу лікування із застосуванням гепатопротекторів гепаризину і метадоксину щодо такого після ЗПК, які засвідчили вищу ефективність запропонованого нами комплексу лікування:

- 1) суттєве зменшення лімфогістіоцитарної інфільтрації слизової оболонки – у 3,97 раза;
- 2) відновлення структури залоз, які не зазнали повної неметапластичної атрофії – у 5,13 раза;
- 3) посилення вогнищевої гіперплазії (проліферації) залозистого епітелію як ознаки морфологічного відновлення епітелію – у 3,9 раза;
- 4) зменшення ознак дисплазії епітелію у 10,35 раза проти практично повної відсутності позитивної динаміки дисплазії епітелію у групі ЗПК;
- 5) зменшення кількості ерозій слизової оболонки органів ГДЗ – у 2,6 раза.

Отже, у цілому динаміка кількості балів патологічних морфологічних ознак у групі із ЗПК становила зниження цієї кількості на 42,2%, а у групі ЗПК+ГЗ+МД – на 82,9% ( $p < 0,05$ ), що становило 40,7%. Це довело вищу ефективність (сумарно – на 40,7%;  $p < 0,05$ ) і безпечність комплексного лікування з додатковим включенням комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину на морфологічний стан слизової оболонки органів ГДЗ.

### ВИСНОВКИ

1. Доведено достовірне покращання морфологічного стану слизової оболонки гастродуоденальної зони пацієнтів із поєднанням хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С після курсу лікування із застосуванням гепатопротекторів гепаризину і метадоксину щодо такої після загальноприйнятого комплексу за зменшенням лімфогістіоцитарної інфільтрації – у 3,97 раза, відновленням структури залоз, які не зазнали повної неметапластичної атрофії – у 5,13 раза, посиленням вогнищевої гіперплазії (проліферації) за-

лозистого епітелію як ознаки морфологічного відновлення епітелію – у 3,9 раза, зменшенням ознак дисплазії епітелію у 10,35 раза, зменшенням кількості ерозій слизової оболонки органів ГДЗ – у 2,6 раза;

2. Визначено вищу ефективність (сумарно – на 40,7%;  $p < 0,05$ ) і безпечність комплексного лікування з додатковим включенням комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину на морфологічний стан слизової оболонки органів гастродуоденальної зони при досліджуваній коморбідності за кращою динамікою кількості балів патологічних морфологічних ознак у групі пацієнтів із гепатотрофною терапією щодо такої під впливом загальноприйнятого комплексу: на 82,9% проти 42,2% відповідно ( $p < 0,05$ ).

**У перспективі подальших досліджень** – дослідження дієвості запропонованих комплексних програм лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С за впливом на базові патогенетичні синдроми.

### Відомості про авторів

**Хомин Галина Олександрівна** – аспірантка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (096) 784-27-24. *E-mail: galina.homin78@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1058-7904

**Бабінець Лілія Степанівна** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Галабіцька Ірина Михайлівна** – канд. мед. наук, докторантка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (097) 798-28-93. *E-mail: irynkagal@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9028-7230

### Information about the authors

**Khomyn Halyna O.** – MD, PhD-student, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil; tel.: (096) 784-27-24. *E-mail: galina.homin78@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1058-7904

**Babinets Liliya S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil; tel.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Halabitska Iryna M.** – MD, PhD, Doctorant, Department of Therapy and Family Medicine. I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil; tel.: (097) 798-28-93. *E-mail: irynkagal@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9028-7230

### ПОСИЛАННЯ

- Soulier A, Poiteau L, Rosa I, H zode C, Roudot-Thoraval F, Pawlowsky JM, Chevaliez S. Dried Blood Spots: A Tool to Ensure Broad Access to Hepatitis C Screening, Diagnosis, and Treatment Monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1087-95. doi: 10.1093/infdis/jiv423.
- Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(7):703-9. doi: 10.1111/apt.12265.
- Abdel AS, Elsharkawy A, Fouad R, Adel E, Abdellatif Z, Musa S, et al. Improvement of glycemic state among responders to sofosbuvir-based treatment regimens: single center experience. *J Med Virol.* 2017;89:2181-7. doi: 10.1002/jmv.24897.
- Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Balneol.* 2021(1);12-5.
- Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad Lek.* 2019;72(4):595-9.
- Bitton S, Pettei MJ. Exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatr Rev.* 2016;37(2):85-7. doi: 10.1542/pir.2015-0084.
- Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-alias M, Pawlowsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol.* 2014;61:145-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.05.014.
- Dominguez Muñoz JE, Lucendo Villarín AJ, Carballo Álvarez LF, Tenías JM, Iglesias García J. Spanish multicenter study to estimate the incidence of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(7):411-6. doi: 10.17235/reed.2016.4056/2015.
- Drazilova S, Janicko M, Skladany L, Kristian P, Oltman M, Szantova M, et al. Glucose Metabolism Changes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:6095097. doi: 10.1155/2018/6095097.
- European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the

- European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325-36. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
12. Foster GR, Dore GJ, Wang S, Grebely J, Sherman KE, Baumgarten A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend.* 2019;194:487-494. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.007.
13. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61:S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
14. Hagstrom H. Alcohol consumption in concomitant liver disease: how much is too much? *Curr Hepatol Rep* 2017;16:152-7. doi: 10.1007/s11901-017-0343-0.
15. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:477-87. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9.
16. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, Lohr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345-54. doi: 10.1177/2050640614548208.
17. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1702-12. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
18. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(2):79-83. doi: 10.1177/2050640613476500.
19. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterol.* 2017;152:142-56. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009.
20. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213:1087-95. doi: 10.1093/infdis/jiv423.
21. Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:703-09. doi: 10.1111/apt.12265.
22. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20:1161-1181. doi: 10.1097/0000478-199610000-00001.
23. McGraw Hill, Washington DC, Bancroft JD, Gamble M. *Theory and practice of Histological Techniques.* New York: Churchill Livingstone; 2002. 672 p.
24. Kiernan JA. *Histological and Histochemical Methods, Theory and Practice,* 5th ed. United Kingdom: Bunbury, Oxford; 2015. 528 p.
25. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089.

*Стаття надійшла до редакції 01.03.2023. – Дата першого рішення 07.03.2023. – Стаття подана до друку 11.04.2023*